

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

Hiperglikemia adalah istilah teknis untuk glukosa darah yang tinggi. Glukosa darah tinggi terjadi ketika tubuh memiliki insulin yang terlalu sedikit atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan benar (ADA, 2010). Penyebabnya tidak diketahui dengan pasti tapi umumnya diketahui kekurangan insulin adalah penyebab utama dan faktor herediter yang memegang peranan penting, sedangkan yang lainnya adalah akibat pengangkatan pankreas, pengrusakan secara kimiawi sel  $\beta$  pulau langerhans, faktor obesitas, faktor imunologi misal pada penderita hiperglikemia khususnya diabetes mellitus terdapat bukti adanya suatu respon autoimun. Respon ini merupakan respon abnormal di mana antibodi terarah pada jaringan normal tubuh dengan cara bereaksi terhadap jaringan tersebut yang dianggap sebagai jaringan asing. Hiperglikemia biasanya merupakan tanda pertama diabetes mellitus (ADA, 2010).

Gejala akut yang ditunjukkan pada satu penderita dengan penderita yang lain selalu tidak sama. Gejala-gejala yang ditunjukkan oleh penderita diabetes mellitus adalah sering kencing (poliuria) terutama pada malam hari, sering haus (polidipsia) dan sering makan (poliphagia) (Parkin., 2007).

*Internasional Diabetes Federation* (IDF) menyatakan bahwa pada tahun 2005 di dunia terdapat 200 juta (5,1%) orang dengan diabetes dan diduga 20 tahun kemudian yaitu tahun 2025 akan meningkat menjadi 333 juta (6,3%) orang. Negara-negara seperti India, China, Amerika Serikat, Jepang, Indonesia, Pakistan, Bangladesh, Italia, Rusia, dan Brazil merupakan 10 besar Negara dengan jumlah penduduk diabetes terbanyak (Fitrania, 2008).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengatakan ada tiga bentuk diabetes mellitus, yaitu diabetes mellitus tipe 1 atau disebut IDDM (*Insulin Dependent Diabetes Melitus*), yang tergantung pada insulin. Diabetes mellitus ini disebabkan akibat kekurangan insulin dalam darah yang terjadi karena kerusakan dari sel  $\beta$  pankreas; diabetes mellitus tipe 2 atau disebut NIDDM (*Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus*), yang tidak tergantung insulin. Diabetes mellitus ini disebabkan insulin yang ada tidak dapat bekerja dengan baik, kadar insulin dapat normal, rendah atau bahkan meningkat tetapi fungsi insulin untuk metabolisme glukosa tidak ada atau kurang; dan yang ketiga adalah *Gestational Diabetes Mellitus* (GDM) terjadi selama kehamilan, diakibatkan oleh kombinasi dari kemampuan reaksi dan pengeluaran hormon insulin yang tidak cukup (Parkin, 2007).

Hiperglikemia berdampak buruk terhadap luaran klinis karena dapat menyebabkan gangguan fungsi imun serta lebih rentan terkena infeksi, perburukan sistem kardiovaskular, trombosis, kenaikan inflamasi, disfungsi endotel, stress oksidatif, dan kerusakan otak (PERKENI, 2007).

Ada beberapa macam komplikasi Diabetes Mellitus di antaranya adalah komplikasi akut dan kronik yang memerlukan perawatan segera. Bila tidak diobati, kondisi ini dapat menyebabkan kejang dan keadaan pingsan / koma. Macam-macam komplikasinya antara lain diabetes ketoasidosis (DKA), hipoglikemia, neuropati, nefropati, retinopati (Ban, *et.al.*, 2008; Mayo, 2010).

Tujuan utama dari pengobatan diabetes adalah untuk mempertahankan kadar gula darah dalam kisaran yang normal. Penderita diabetes mellitus sangat dianjurkan untuk menjalankan diet sesuai yang dianjurkan, olah raga dengan teratur, dan pemberian tablet atau suntikan anti diabetes (insulin). Tetapi kebanyakan penderita merasa kesulitan menurunkan berat badan dan melakukan olah raga yang teratur sehingga

biasanya diberikan terapi sulih insulin dan obat hiperglikemik per-oral antara lain adalah metformin.

Insulin adalah hormon, insulin yang dibuat di pankreas. Pankreas juga terdiri dari kelompok sel yang disebut “pulau-pulau” Langerhans. Walaupun berbagai jenis sel khusus terdapat dalam pulau-pulau ini, yang terpenting adalah sel  $\beta$  yang memproduksi insulin. Insulin memiliki efek farmakologi dan dapat bekerja pada beberapa jaringan dalam tubuh, efek sasarannya dapat mempengaruhi pertumbuhan sel serta fungsi metabolisme berbagai macam jaringan antara lain pada hati, otot dan jaringan adipose (Nolte, *et.al.*, 2002).

Indikasi pemberian insulin di rumah sakit dapat dibagi ke dalam dua kelompok. Kelompok pertama pasien yang memerlukan perawatan di ruang intensif, misalnya pasien ketoasidosis, pascaoperasi, atau pasien penyakit gawat seperti sepsis. Kelompok kedua adalah pasien yang tidak memerlukan perawatan di ruang intensif, misalnya pasien praoperatif atau pasien dengan penyakit tidak gawat. Pasien yang dirawat di ruang intensif umumnya memerlukan terapi intensif dengan cara pemberian insulin infus (drip) intravena atau secara intramuskular. Cara intramuskular jarang dilakukan dan hanya dilakukan bila fasilitas insulin drip intravena tidak tersedia. Pasien yang dirawat di ruang biasa umumnya cukup dengan pemberian subkutan atau dengan pompa insulin (CSSI), biasanya diberikan insulin terjadwal (*programmed insulin*) yang terbagi atas insulin basal (*long acting insulin*) dan insulin prandial (*short atau rapid acting insulin*). Pada kasus ringan terapi dengan obat anti diabetik oral masih dapat diberikan untuk pasien diabetes mellitus, terutama pasien diabetes mellitus tipe 2 (PERKENI, 2007).

Saat ini banyak tersedia berbagai jenis insulin, menurut farmakokinetiknya ada empat macam yaitu insulin kerja sedang dan insulin

kerja panjang yang diberikan untuk menurunkan kadar gula darah saat puasa atau biasa disebut dengan insulin basal, kemudian selanjutnya adalah insulin kerja cepat dan insulin kerja pendek yang gunanya untuk menurunkan kadar gula darah setelah 2 jam makan (2 jam postprandial) atau biasa disebut dengan insulin prandial (Triplitt, *et.al.*, 2008).

Dari macam-macam insulin tersebut di atas insulin kerja cepat dan insulin kerja pendek merupakan insulin dengan mula kerja obat yang lebih cepat bila dibandingkan dengan insulin yang lainnya, walaupun demikian sebuah penelitian menunjukkan bahwa insulin kerja cepat sangat efektif dalam mengurangi konsentrasi gula darah setelah makan, sedangkan insulin kerja pendek gagal untuk membuat dampak yang signifikan dalam menurunkan kadar gula darah setelah makan (Pettit, *et.al.*, 2002).

Sebuah studi farmakokinetik lainnya juga menunjukkan bahwa insulin kerja cepat secara konsisten dilaporkan memiliki nilai *onset of action* lebih cepat bila dibandingkan dengan insulin kerja pendek. Insulin kerja cepat diserap dua kali lebih cepat dan mencapai konsentrasi lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan serum insulin kerja pendek, dari penjelasan ini dapat dikatakan bahwa insulin kerja cepat lebih efektif dari insulin kerja pendek (Hartman, *et.al.*, 2008).

Keefektifan suatu terapi tidak selalu dijadikan alasan bahwa terapi tersebut harus dipilih, perlu dipertimbangkan pula biaya-biaya yang menyertai terapi tersebut, agar dapat memilih terapi yang lebih *cost-effective*. Untuk itu perlu dilakukan suatu analisis atau penelitian yang diharapkan mampu membantu seorang pasien agar dapat membuat keputusan untuk memilih terapi yang ada. Dalam hal ini terapi yang dipilih adalah insulin aspartam kerja cepat dan insulin regular kerja pendek pada pasien diabetes mellitus dengan hiperglikemia.

Kedua terapi di atas dipilih karena keduanya memiliki sifat menurunkan kadar gula dalam darah setelah 2 jam makan, di mana pada saat-saat tersebut kadar gula darah meningkat cukup drastis karena adanya asupan karbohidrat dan glukosa. Selain itu kedua terapi merupakan *programmed insulin* (insulin terjadwal) yang dipakai dalam pengobatan pasien diabetes mellitus rawat inap di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya.

Penelitian dilakukan dengan menghitung biaya dan efektifitas terapi dengan metode farmakoeкономи yaitu *cost-effectiveness analysis* (CEA). *Cost-effectiveness* adalah membandingkan efektifitas dua terapi (dalam satuan klinis) dengan biaya yang dibutuhkan (Bootman *et.al.*, 2005). Studi kasus ini belum pernah dilakukan sebelumnya di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya, oleh karena itu dengan metode *cost-effectiveness analysis* (CEA) dapat diketahui apakah suatu terapi memiliki biaya yang lebih murah dan seefektif terapi pembandingnya; suatu terapi lebih mahal tetapi juga lebih efektif daripada terapi pembandingnya; atau suatu terapi lebih murah dan kurang efektif daripada pembandingnya, namun kelebihan harga terapi pembanding tidak sebanding dengan kelebihan efektifitas yang diberikan (Bootman, *et.al.*, 2005).

CEA biasanya dinyatakan dalam bentuk rasio dimana penyebut adalah keuntungan kesehatan (dalam hal ini efektifitas dari suatu terapi) dan pembilang adalah biaya yang terkait dengan keuntungan kesehatan. Dalam konteks farmakoeкономи, efektifitas biaya sebuah intervensi terapeutik adalah rasio biaya intervensi untuk ukuran yang relevan dari efeknya. Biaya mengacu pada sumber daya yang dikeluarkan untuk intervensi. Pemilihan ukuran efek yang sesuai harus didasarkan pada penilaian klinis dalam konteks intervensi yang sedang dipertimbangkan. Hasil dari perhitungan CEA dapat dihitung dan disimpulkan dalam *Average Cost-Effectiveness*

*ratio* ( ACER ) yaitu membandingkan langsung biaya dengan efektifitas yang diperoleh (Bootman, *et.al.*, 2005).

Penelitian ini menggunakan parameter-parameter di antaranya adalah jenis kelamin, usia pasien, lama perawatan di rumah sakit, efektivitas terapi, biaya obat, dan *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER). Penelitian ini dilakukan di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya yang merupakan rumah sakit rujukan TNI beserta keluarganya di Jawa Timur, khususnya di Surabaya dengan prevalensi diabetes mellitus yang cukup banyak.

Rumusan permasalahan penelitian ini adalah bagaimana *cost-effectiveness* penggunaan insulin aspartam dan insulin reguler pada pasien diabetes mellitus dengan hiperglikemia?

Penelitian ini bertujuan mengetahui *cost-effectiveness* penggunaan insulin aspartam dan insulin reguler, mengetahui biaya terapi dilihat dari *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER), mengetahui efektifitas terapi dilihat dari outcome klinik yaitu kadar gula darah puasa dan gula darah 2 jam setelah makan terhadap pasien rawat inap yang terdiagnosis diabetes mellitus dengan hiperglikemia di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya.

Penelitian ini diharapkan mampu memberi manfaat berupa gambaran tentang profil *cost-effectiveness* penggunaan insulin aspartam dan insulin reguler pada pasien rawat inap yang terdiagnosis diabetes mellitus dengan hiperglikemia yang dapat digunakan sebagai masukan bagi sub komite Farmasi dan Terapi (PFT) di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya untuk menerapkan kebijakan penggunaan obat.